

· 临床研究 ·

## 自体外周血干细胞移植治疗糖尿病 下肢血管病变 16 例疗效观察

曹月香, 高怀林, 张 华

(河北以岭医院, 石家庄 050091)

**摘要:**目的 观察自体外周血干细胞移植治疗糖尿病下肢血管病变的症状及踝肱指数(ABI)和足背动脉血流量改善情况。方法 31 例糖尿病下肢血管病变患者随机分为治疗组(16 例)和对照组(15 例)。2 组患者均给予降糖、降压、降脂及前列地尔注射液治疗,治疗组应用重组人粒细胞集落刺激因子 150~300  $\mu\text{g}/\text{d}$  进行骨髓动员 3~5 d,使白细胞达  $30.0 \times 10^9/\text{L}$ (不超过  $50.0 \times 10^9/\text{L}$ )。然后分离外周血干细胞,在患肢沿血管走行方向自上向下予以肌肉注射。2 组均治疗观察 3 个月。结果 治疗组在疼痛、冷感、麻木改善方面,ABI 和足背动脉血流量均优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗组未见并发症及不良反应。结论 自体外周血干细胞移植治疗糖尿病下肢血管病变是有效的,并具有可行性和安全性。

**关键词:**造血干细胞移植;糖尿病血管病变;临床疗效

中图分类号:R587.23 文献标志码:B 文章编号:1002-266X(2011)32-0046-02

糖尿病下肢血管病变是糖尿病严重并发症之一,是糖尿病足的主要发病因素,严重影响糖尿病患者的生活质量,致残率、致死率较高。临床一般采用降糖、扩张下肢血管、活血化瘀的治疗来改善下肢血供。但糖尿病血管病变造成下肢多支血管狭窄和闭塞,一般治疗不能达到有效血流改善。近年来开展自体外周干细胞移植能促进局部血管的生成,对糖尿病足的治疗提供了一个新的亮点。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择 2009 年 6 月~2010 年 12 月在我院住院的 31 例 2 型糖尿病患者(诊断均符合 1999 年 WHO 的诊断标准),均有糖尿病下肢血管病变。所有患者肢体至少存在以下病变中的 2 种或以上:肢体疼痛、患肢冷感、间歇性跛行、皮肤颜色苍白或发绀、溃疡、皮肤温度改变、踝肱指数(ABI)降低、全部病例均经彩色超声多普勒检查证实存在下肢血管病变,并测定足背动脉血流量。控制患者空腹血糖  $< 7.0 \text{ mmol}/\text{L}$ ,非空腹血糖  $< 10.0 \text{ mmol}/\text{L}$ 。入选患者治疗前均填写书面同意书。所有患者无心、肝、肾功能不全,无血液系统疾病及慢性消耗性疾病。其中男 20 例、女 11 例,年龄 52~71( $63.7 \pm 6.3$ )岁,糖尿病病程 5~20( $14.8 \pm 6.8$ )a。其中合并高

血压病 19 例,血脂异常 21 例,冠心病 8 例。随机分为治疗组(16 例)和对照组(15 例)。2 组在年龄、性别、病程、血糖、糖化血红蛋白、糖尿病下肢血管病变的表现等方面差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 治疗方法** 2 组患者均给予糖尿病相对固定的饮食与运动,并进行糖尿病宣教。2 组患者一般给予降糖、降压、降脂及前列地尔注射液(北京泰德制药有限公司生产,批号 H10980024) 10  $\mu\text{g}/\text{d}$ ,1 次/d 入壶扩血管治疗。治疗组术前应用重组人粒细胞集落刺激因子 150~300  $\mu\text{g}/\text{d}$ (深圳新鹏生物工程公司)皮下注射进行骨髓动员。同时应用低分子肝素钙 5 000 U/d 皮下注射。用药期间每日检测外周血白细胞计数观察临床病情变化。动员 3~5 d,使白细胞达  $30.0 \times 10^9/\text{L}$ (不超过  $50.0 \times 10^9/\text{L}$ )。然后分离外周血干细胞,应用“美国血液 MCS+血细胞分离机”进行细胞采集。治疗上严格无菌操作,利多卡因 2 ml 局部注射阻断腓肠神经,用 1 ml 注射器摄取干细胞混悬液,循大血管走行 2.5~3.0 cm  $\times$  2.5~3.0 cm 的间距进行肌肉注射,每个点注射 0.8~1.0 ml,注射深度为 2.5~3.0 cm,注射完毕用无菌治疗巾包裹。操作完毕后移植部位消毒。嘱患者卧床休息。移植后用抗生素预防感染 3~5 d,7~10 d 后患者出院。出院后定期做血糖血压的检测。2 组均治疗观察 3 个月。

基金项目:河北省中医药管理局项目(2009166)。

1.3 疗效判定 根据治疗前后下肢缺血症状的变化划分,显效:间歇性跛行距离较治疗前疗效增加 2 倍或 2 倍以上,静息痛、肢端冰冷、发绀或麻木感明显减轻或消失;有效:间歇性跛行距离较治疗前疗效增加 1 倍或 1 倍以上,静息痛、肢端冰冷、发绀或麻木感明显减轻;无效:治疗前后无变化。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件,计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组样本均数的比较采用  $t$  检验。治疗前后比较采用配对  $t$  检验。计数资料以 % 表示,采用  $\chi^2$  检验进行组间比较。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

移植 3 个月后 2 组患肢缺血症状改善情况见表 1,ABI 和足背动脉血流量改善情况见表 2。

表 1 2 组治疗后患肢缺血症状的改善情况

症状	治疗组				对照组			
	n	显效	有效	总有效率	n	显效	有效	总有效率
间歇性跛行	16	8	4	75%*	15	2	5	46.6%
静息痛	13	8	3	84.6%*	11	2	4	54.5%
冷感	14	11	3	100%*	13	3	6	69.2%
麻木感	10	5	4	90%*	12	5	4	75%

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

表 2 2 组治疗前后患肢 ABI 和足背动脉血流量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ABI		足背动脉血流量	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.74 ± 0.04	0.75 ± 0.05	0.46 ± 0.15	0.51 ± 0.13
治疗组	0.72 ± 0.05	1.02 ± 0.03* $\Delta$	0.47 ± 0.13	0.78 ± 0.10* $\Delta$

注:与同组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

糖尿病下肢血管病变临床表现如间歇性跛行、静息痛、肢端冰冷、发绀或麻木感,甚至溃烂、坏疽。目前常用的治疗方法集中于溶栓、降纤,降低血小板聚集能力,改善血循环及降糖调脂等药物治疗,疗效有限。如果没有适当的治疗,最终难免截肢<sup>[1]</sup>,给患者带来极大的痛苦并且加重了经济上的负担。研究表明超声多普勒能较早的发现本病,ABI 是下肢血管病变的一种方便可行和较可靠的监测指标<sup>[2]</sup>。

干细胞移植治疗缺血性疾病是近年来出现的一种新技术。干细胞主要存在于骨髓造血中枢,具有自我更新、高度增殖和多向分化潜能,可分化为全能干细胞、多能干细胞和专能干细胞。骨髓干细胞是由多能干细胞分化而来,在不同的条件下可分为内皮细胞、神经细胞、基质细胞等。干细胞移植利用这一原理将干细胞移植到缺血的肌肉中,使其分化、形

成新生的毛细血管,改善和恢复下肢血流,达到治疗下肢缺血的目的<sup>[3]</sup>。2002 年 Tateishi-Yuyama 等<sup>[4]</sup>在国际上首次报道了应用骨髓干细胞移植治疗周围血管病变的临床报告。郭连瑞等<sup>[5]</sup>也在国内开展这项技术,显示了其治疗糖尿病下肢血管病变有一定疗效。术后血管造影显示有明显的侧支血管生成,大部分溃疡愈合,降低了截肢率。对于神经病变的作用,近年一些临床实践证明干细胞对神经的修复有较好的作用<sup>[6,7]</sup>,其机制可能与改善内皮功能有关。

本院治疗的 16 例患者,移植后第 2 天,患者的下肢疼痛、麻木、发凉的感觉减轻,有 5 例自觉移植部位肿胀感。1 周后下肢疼痛、麻木、发凉症状明显减轻,无肿胀感。此时新生血管尚未形成,考虑可能是由于细胞或内皮细胞分泌多种血管生长因子,如血管内皮细胞生长因子,碱性成纤维细胞因子及白细胞介素等,促进局部血液循环的改善<sup>[8]</sup>。3 个月后复查,冷感明显消失,静息痛、麻木感缓解,间歇性跛行得到改善,多普勒超声检查 ABI 和足背动脉血流量有所改善,说明自体外周血干细胞移植治疗糖尿病下肢血管病变是有效的。而且在治疗过程中未发现明显的移植相关不良反应,说明这一技术具有可行性和安全性。

参考文献:

[1] Gu YQ. Determination of amputation level in ischaemic lower limbs [J]. ANZ J Surg, 2004, 74(1-2): 31-33.  
 [2] 潘长玉,高妍,袁申元,等. 2 型糖尿病下肢血管病变发生率及相关因素调查[J]. 中国糖尿病杂志, 2001, 9(6): 323-326.  
 [3] Strauss MB. Hyperbaric oxygen as an intervention for managing wound hypoxia: its role and usefulness in diabetic foot wounds [J]. Foot Ankle Int, 2005, 26(1): 15-18.  
 [4] Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2002, 360(9331): 427-435.  
 [5] 郭连瑞,谷涌泉,张健,等. 自体骨髓干细胞移植治疗糖尿病足 13 例报告[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(5): 313-316.  
 [6] 谷涌泉,张建,齐立行,等. 自体骨髓干细胞移植治疗下肢神经病变的效果: 3 例讨论[J]. 中国临床康复, 2005, 9(18): 46-48.  
 [7] 张慧芹,刘阁玲,俞芳,等. 自体骨髓干细胞移植对糖尿病周围神经电生理改变的影响[J]. 临床荟萃, 2007, 22(4): 263-264.  
 [8] 王广宇,朱旅云,马利成,等. 自体干细胞移植治疗重症糖尿病足 15 例[J]. 临床荟萃, 2008, 23(1): 45-46.

(收稿日期: 2011-02-19)